บทปริทัศน์

ศักยภาพและข้อจำกัดของการประยุกต์ใช้เซลล์ต้นกำเนิดทางการแพทย์

ภาคภูมิ เขียวละม้าย

บทคัดย่อ

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา เทคโนโลยีเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดนับเป็นความหวังใหม่สำหรับการรักษาโรคต่างๆ ที่มีสาเหตุจากความเสื่อมสลาย และการบาดเจ็บของอวัยวะ ที่วิทยาการทางการแพทย์ในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ถึงแม้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดบางชนิดจะสามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่สามารถนำไปใช้ปลูกถ่ายทดแทนเนื้อเยื่อและอวัยวะที่สูญเสียไปจากโรคต่าง ๆ ได้เกือบทุกชนิดในร่างกาย และใช้ในการศึกษากลวิธานการเกิดโรค รวมทั้งการทดลองยาใหม่ ๆ ได้ การนำเซลล์ต้นกำเนิดดังกล่าวมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยนั้น ยังคงมีปัญหาและข้อจำกัดอีกหลายประการที่ยังรอการปรับปรุงแก้ไข ด้วยเหตุนี้การศึกษาวิจัยพื้นฐานเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด ควบคู่ไปกับการทำวิจัยทางคลินิก เพื่อเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับคุณสมบัติทางชีววิทยา รวมทั้งศักยภาพและความปลอดภัยในการนำเซลล์ต้นกำเนิดดังกล่าวมาใช้ปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยจึงมีความสำคัญอย่างมาก ก่อนที่จะสรุปได้แน่นอนว่าเซลล์ต้นกำเนิดสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคต่าง ๆ ทางคลินิกได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

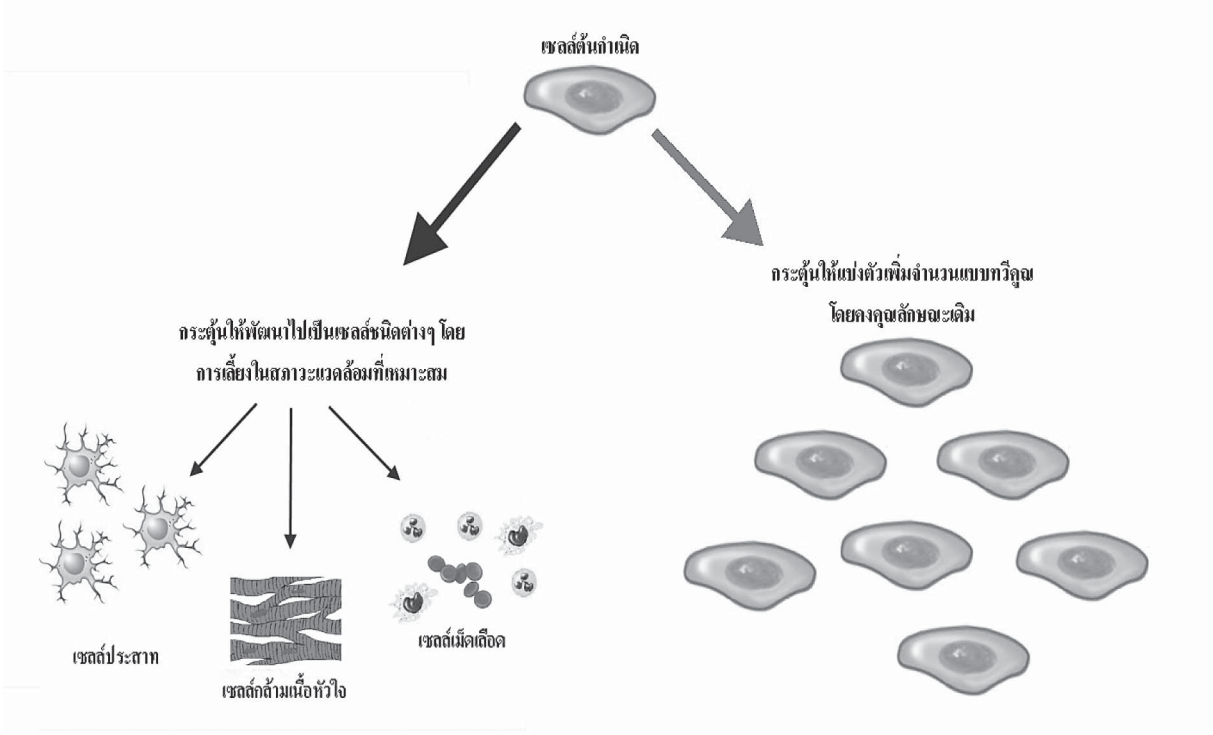
คำสำคัญ: เซลล์ต้นกำเนิด, การโคลนเพื่อการบำบัด, การปลูกถ่ายเซลล์

บทนำ

สเต็มเซลล์หรือเซลล์ต้นกำเนิดเป็นคำจำกัดความที่ใช้เรียกเซลล์หลายชนิดที่มีคุณสมบัติร่วมกัน ๓ ประการ (รูปที่ ๑) ประการแรก เป็นเซลล์ที่ยังไม่มีการพัฒนาไปทำหน้าที่เฉพาะอย่างในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ ประการที่สอง เป็นเซลล์ที่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้เป็นเวลานานๆ โดยเซลล์ใหม่ที่เกิดขึ้นภายหลังการแบ่งตัวนั้นยังคงคุณสมบัติเหมือนเซลล์แม่ทุกประการ (เรียกคุณสมบัตินี้ว่า self-renew) และประการที่สาม เป็นเซลล์ที่สามารถพัฒนาไปทำหน้าที่เฉพาะอย่างในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ ได้ ภายใต้สภาวะแวดล้อมที่เหมาะสม

นอกจากเซลล์ต้นกำเนิดแล้วในร่างกายของสิ่งมีชีวิตยังมีเซลล์อีกชนิดหนึ่งซึ่งเจริญพัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิด เรียกว่า progenitor cell ซึ่งมีคุณสมบัติโดยทั่วไปเหมือนเซลล์ต้นกำเนิดเกือบทุกประการต่างกันเพียงที่ progenitor cell ไม่มีคุณสมบัติของ self-renew ทำให้เซลล์ดังกล่าวไม่สามารถคงอยู่ในสิ่งมีชีวิตได้เป็นเวลานานๆ (ต้องสร้างขึ้นใหม่จากเซลล์ต้นกำเนิดตลอดเวลา) เซลล์ต้นกำเนิดในสิ่งมีชีวิตสามารถแบ่งได้เป็น ๒ ประเภทใหญ่ๆ ประเภทแรก คือ เซลล์ต้นกำเนิดที่แยกได้จากตัวอ่อนระยะก่อนการฝังตัวที่เรียกว่า เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ (embryonic stem cell) และประเภทที่สอง คือ เซลล์ต้นกำเนิดที่แยกได้จากเนื้อเยื่อของทารกในครรภ์ ทารกแรกเกิด และผู้ใหญ่ที่เรียกรวมๆ กันว่า เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ (adult stem cell)

สาขาเซลล์ชีววิทยา สถานวิทยาศาสตร์พรีคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



รูปที่ ๑ คุณสมบัติพื้นฐานของเซลล์ต้นกำเนิด

เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ และเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ มีคุณสมบัติที่แตกต่างกันหลายประการ ที่สำคัญ คือ ประการแรก เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็วภายนอกร่างกาย ทำให้นักวิทยาศาสตร์สามารถเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอได้เป็นปริมาณมากภายในระยะเวลาอันสั้น ในขณะที่การเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ ภายนอกร่างกายทำได้ยากมาก (เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ หลายชนิดไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนภายนอกร่างกายได้) ประการที่สอง เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้ทุกชนิดในร่างกาย (เรียกคุณสมบัติข้อนี้ว่า pluripotency) ในขณะที่เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้เพียงบางชนิดเท่านั้น โดยคุณสมบัติดังกล่าวขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ เช่น เซลล์ต้นกำเนิดระบบโลหิต (hematopoietic stem cell) ที่แยกได้จากไขกระดูก จะสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดเท่านั้น ในขณะที่ เซลล์ต้นกำเนิดเซลล์ประสาท (neural stem cell) ที่แยกได้จากเนื้อเยื่อสมอง จะสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์เนื้อเยื่อสมองได้เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์เนื้อเยื่ออื่นๆ เช่น ตับ ปอด หรือกล้ามเนื้อได้ จากคุณสมบัติที่แตกต่างกันทั้งสองประการดังกล่าวข้างต้นบ่งชี้ว่า เซลล์ต้นกำเนิดแต่ละชนิดมีคุณสมบัติและความสามารถที่แตกต่างกันอย่างมาก ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดเป็นหลัก ดังนั้นความเชื่อที่ว่า เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้เกือบทุกชนิดในร่างกายเหมือนกับเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ และสามารถนำไปใช้ปลูกถ่ายทดแทนเนื้อเยื่อและอวัยวะได้เกือบทุกชนิดในร่างกายจึงเป็นความเชื่อที่คลาดเคลื่อน

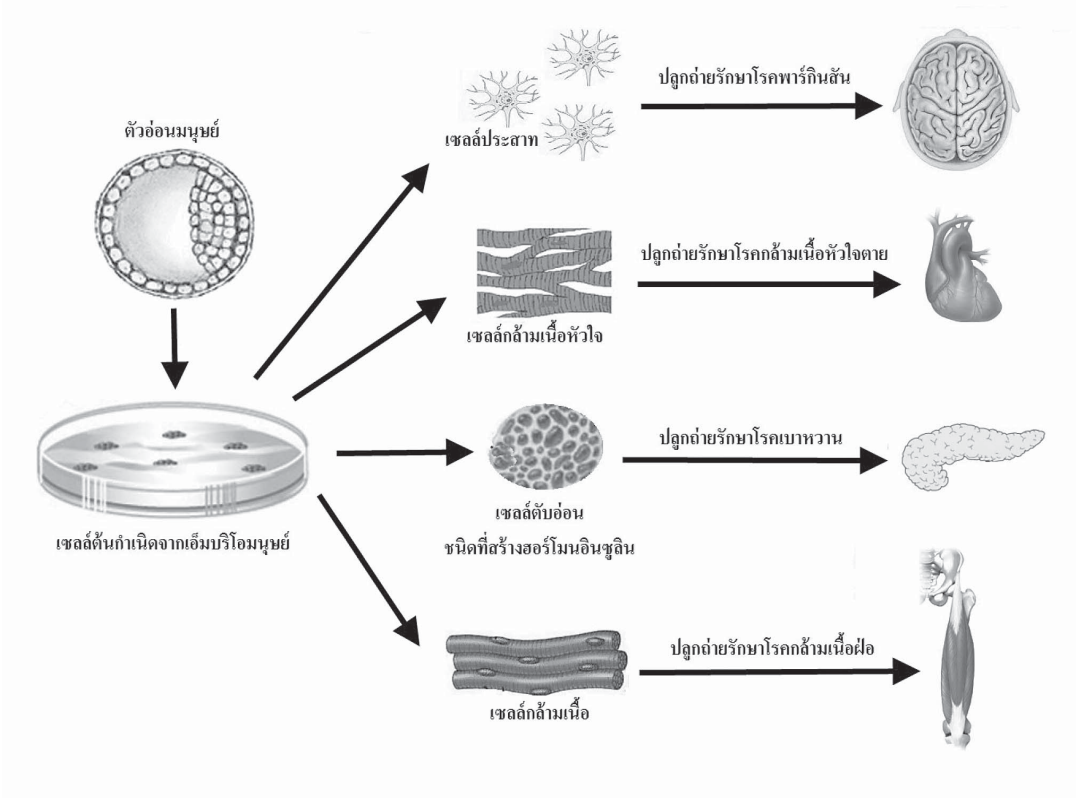
ศักยภาพและข้อจำกัดของการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

นักวิทยาศาสตร์ สามารถแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ จากตัวอ่อนระยะก่อนการฝังตัวของหนู ได้สำเร็จเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. ๑๙๘๑[๑] หลังจากนั้นได้มีความพยายามอย่างมากในการแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอจากตัวอ่อนระยะก่อนการฝังตัวของลิงและมนุษย์ซึ่งมาประสบความสำเร็จ ในปี ค.ศ. ๑๙๙๕ และ ค.ศ. ๑๙๙๘ ตามลำดับ[๒,๓] โดยการแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอของลิงและมนุษย์ ดังกล่าวใช้วิธีการที่ใกล้เคียงกับการแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอของหนูจากการที่การแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอจากตัวอ่อนของมนุษย์นั้นต้องใช้เวลาถึงเกือบ ๒๐ ปี หลังจากที่นักวิทยาศาสตร์ประสบความสำเร็จในการแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอจากตัวอ่อนหนู บ่งชี้ว่า คุณสมบัติและชีววิทยาของเซลล์ต้นกำเนิดจาก

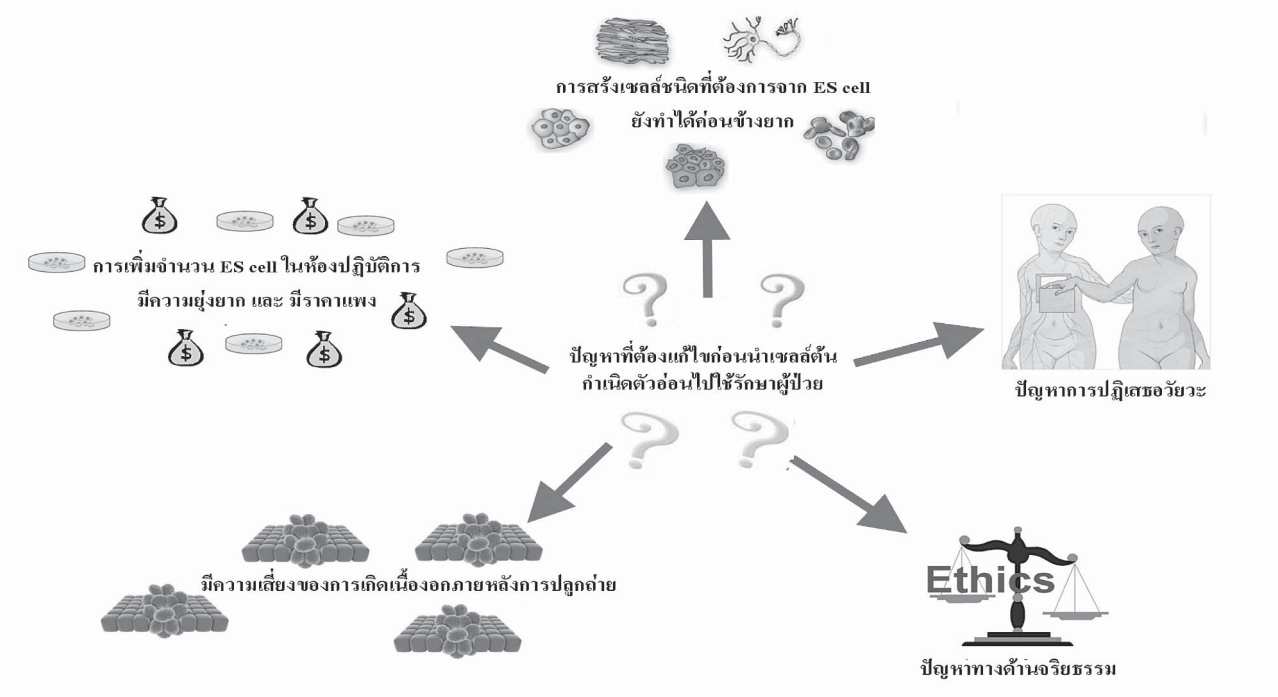
เอ็มบริโอมนุษย์ (human embryonic stem cell) นั้น แตกต่างจากเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอหนูค่อนข้างมาก ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวได้รับการยืนยันโดยหลายผลการศึกษา[๓,๔] ความแตกต่างประการแรก คือ เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์มีการแสดงออกของโมเลกุลบนพื้นผิวเซลล์หลายชนิดแตกต่างกับเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอหนู ความแตกต่างประการที่สอง คือ ความสามารถและปัจจัยที่ส่งเสริมการเพิ่มจำนวนและการเจริญพัฒนาของเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ และเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอหนูนั้นแตกต่างกัน ความแตกต่างประการที่สาม คือ รูปร่างทางกายภาพและรูปแบบการแสดงออกของยีนในเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ และเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอหนูนั้นแตกต่างกัน จากความแตกต่างดังกล่าวจะเห็นได้ว่าการนำความรู้และเทคโนโลยีหลายอย่างที่พัฒนาจากเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอหนู มาปรับใช้ในเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์นั้นทำได้ยาก ทำให้การพัฒนาการรักษาโดยการใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่ประสบความสำเร็จในสัตว์ทดลองยังไม่สามารถนำมาปรับใช้กับผู้ป่วยทางคลินิกได้

จากการที่เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ สามารถเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ได้เกือบทุกชนิดในร่างกาย เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ จึงเป็นความหวังใหม่ที่จะนำไปใช้ปลูกถ่ายทดแทนเนื้อเยื่อและอวัยวะที่สูญเสียไปจากโรคต่างๆ รวมทั้งใช้ในการศึกษากลไกการเกิดโรค และการทดลองยาใหม่ๆ ได้ (รูปที่ ๒)

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีอุปสรรคอีกหลายประการที่ต้องได้รับการแก้ไขก่อนที่แพทย์และนักวิทยาศาสตร์จะสามารถนำเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ไปใช้ประโยชน์ดังกล่าวข้างต้นได้ (รูปที่ ๓) อุปสรรคประการแรก คือ การควบคุมเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ ให้เจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดที่ต้องการนั้นทำได้ค่อนข้างยาก จำเป็นต้องเหนี่ยวนำด้วยปัจจัยควบคุมการเติบโต (growth factor) หลายชนิด โดยปัจจัยควบคุมการเติบโตดังกล่าวนั้นจะต้องมีความเหมาะสมทั้งชนิดปริมาณ ลำดับการใช้ และเวลาที่ใช้ซึ่งแตกต่างกันไปตามชนิดของเซลล์ที่ต้องการเหนี่ยวนำอุปสรรคประการที่สอง คือ ถึงแม้ปัจจุบันจะมีการพัฒนาเทคโนโลยีในการเหนี่ยวนำเซลล์ต้น



รูปที่ ๒ การนำเซลล์ที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมาปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยเพื่อรักษาโรคต่างๆ



รูปที่ ๓ ปัญหาและอุปสรรคของการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ไปใช้ทางคลินิก

กำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ ให้เจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ชนิดที่ต้องการได้ เซลล์ที่ได้ภายหลังการเหนี่ยวนำยังคงมีเซลล์หลายชนิดอันไม่เป็นที่ต้องการปนเปื้อนอยู่ด้วย โดยเซลล์ปนเปื้อนชนิดที่เป็นปัญหาสำคัญ คือ เซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ที่ยังไม่พัฒนา (undifferentiated human embryonic stem cell) ซึ่งทำให้เกิดเนื้องอกวิรูป (teratoma) ซึ่งเป็นเนื้องอกที่มีเนื้อเยื่อหลายๆ ชนิดปะปนในก้อนเดียวกัน เช่น ผม ฟัน กระดูก กล้ามเนื้อ ลำไส้ เป็นต้น ภายหลังการปลูกถ่ายได้[๓-๕] จากสาเหตุดังกล่าวการพัฒนาวิธีการคัดเลือกเซลล์ภายหลังการเหนี่ยวนำ เพื่อกำจัดเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ที่ยังไม่พัฒนาดังกล่าว และคัดเลือกเฉพาะเซลล์ที่ต้องการใช้สำหรับการปลูกถ่ายจึงมีความสำคัญ อุปสรรคประการที่สาม เกิดขึ้นเนื่องจากความสำเร็จในการปลูกถ่ายเซลล์หรืออวัยวะต่างๆ นั้นขึ้นอยู่กับความเข้ากันได้ระหว่างเนื้อเยื่อของผู้ให้และผู้รับเป็นหลัก ซึ่งขึ้นกับโมเลกุลชนิดหนึ่งบนผิวเซลล์ที่เรียกว่า human leukocyte antigen (HLA) โดยเนื้อเยื่อที่มี HLA เหมือนกันจะมีการเข้ากันได้มากกว่าเนื้อเยื่อที่มี HLA ต่างกัน เนื่องจากเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์นั้นแยกมาจากตัวอ่อนมนุษย์ที่มี HLA ต่างจากของผู้ป่วย เซลล์ที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์นั้นจึงมีความเข้ากันได้ระหว่างเนื้อเยื่อของผู้ให้และผู้รับที่น้อย นำไปสู่การปฏิเสธอวัยวะภายหลังการปลูกถ่าย อุปสรรคประการที่สี่ คือ การปลูกถ่ายเซลล์เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยนั้นต้องใช้เซลล์ปริมาณมาก ในขณะที่การเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ในห้องปฏิบัติการนั้นต้องใช้วิธีการที่ซับซ้อน ราคาแพงและใช้เวลานาน ทำให้การนำเซลล์ที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ไปใช้ในการปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยจึงมีความเป็นไปได้น้อยในปัจจุบัน

ศักยภาพและข้อจำกัดของการนำเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัดมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

ในช่วงเวลาหลายปีที่ผ่านมานักวิทยาศาสตร์ได้มีการศึกษาค้นคว้าเพื่อแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้นอย่างกว้างขวางโดยเฉพาะปัญหาเกี่ยวกับความเข้ากันได้ระหว่างเนื้อเยื่อของผู้ให้ที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์และผู้รับ โดยใช้วิธีการหลักๆ ๒ วิธี วิธีแรก คือ การแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ จากตัวอ่อนมนุษย์ที่สร้างขึ้นจากเซลล์ของผู้ป่วยเอง โดยใช้วิธีการที่เรียกว่าเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัด (therapeutic cloning)[๖,๗] หลักการทั่วไปของเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัด คือ การนำสารพันธุกรรมจากเซลล์ของผู้ป่วยมาใส่เข้าไปในเซลล์ไข่ (oocyte) แล้วใช้กระแสไฟฟ้าหรือสารเคมีกระตุ้นเลียนแบบการปฏิสนธิในร่างกาย เพื่อให้เซลล์ไข่ดังกล่าวเจริญ

พัฒนาไปเป็นตัวอ่อนมนุษย์ระยะก่อนการฝังตัว เพื่อจะได้นำไปแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ต่อไป โดยเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ ที่ได้จากวิธีนี้จะมีลักษณะทางพันธุกรรมรวมถึง HLA เหมือนกับของผู้ป่วยทุกประการ จึงไม่มีปัญหาเรื่องการปฏิเสธอวัยวะภายหลังการปลูกถ่าย

อย่างไรก็ตามการแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ ด้วยวิธีการดังกล่าวยังมีอุปสรรคหลายประการ อุปสรรคประการแรก คือ การสร้างตัวอ่อนด้วยเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัดในสัตว์หลายชนิดมีประสิทธิภาพต่ำมาก ดังนั้นการสร้างตัวอ่อนด้วยเทคนิคดังกล่าวจึงจำเป็นต้องใช้เซลล์ไข่ปริมาณมาก ซึ่งในกรณีของสัตว์ทดลองสิ่งนี้ไม่ใช่ปัญหา เพราะนักวิจัยสามารถหาเซลล์ไข่ของสัตว์ดังกล่าวได้ง่าย ในขณะที่การเก็บรวบรวมเซลล์ไข่ของมนุษย์นั้นมีความยุ่งยากกว่ามากเพราะต้องฉีดฮอร์โมนกระตุ้นการตกไข่ให้กับหญิงวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งการฉีดฮอร์โมนดังกล่าวมีราคาแพงและอาจมีผลข้างเคียงได้ และถึงแม้การกระตุ้นการตกไข่จะประสบผลสำเร็จ จำนวนของไข่ที่ได้ก็อาจจะยังไม่เพียงพอสำหรับนำมาสร้างตัวอ่อนด้วยเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัด ด้วยเหตุนี้นักวิจัยบางกลุ่มจึงพยายามใช้เซลล์ไข่ของสัตว์อื่น เช่น หนู กระต่าย และ วัว แทนเซลล์ไข่ของมนุษย์ แต่ปัจจุบันยังไม่ประสบความสำเร็จ[๙] อุปสรรคประการที่สอง คือ การแยกเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ จากตัวอ่อน รวมทั้งการทำเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัดในมนุษย์ ทำให้เกิดปัญหาทางจริยธรรมขึ้น โดยประชาชนในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทยซึ่งนับถือพุทธศาสนาเชื่อว่า ชีวิตเริ่มต้นเมื่อมีการปฏิสนธิ จึงไม่สมควรนำตัวอ่อนมนุษย์มาใช้ในการแยกเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการศึกษาวิจัยหรือการรักษา เพราะถือว่าเป็นการทำลายชีวิตซึ่งเป็นบาป ข้อจำกัดดังกล่าวนี้เองที่ทำให้งานวิจัยเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อนในหลายประเทศล่าช้าเนื่องจากไม่ได้รับการสนับสนุนเท่าที่ควร จากสาเหตุดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่า ถึงแม้เทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัดจะได้รับการพิสูจน์ในหลายการศึกษาว่าใช้ได้ผลในสัตว์ทดลอง[๖,๑๐] แต่การนำเทคนิคดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ในมนุษย์นั้นเป็นเรื่องยาก (ถึงแม้จะมีความพยายามจากนักวิจัยหลายกลุ่มทั่วโลก ปัจจุบันยังไม่มีรายงานความสำเร็จของการทำเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัดในมนุษย์เลยแม้แต่รายงานเดียว)

ศักยภาพและข้อจำกัดของการนำ induced pluripotent stem (iPS) cell มาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

นอกจากเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัด วิธีที่ ๒ ที่นำมาใช้ในการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดที่มีคุณลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกันกับเซลล์ของผู้ป่วย คือ การใช้เทคนิคทางพันธุวิศวกรรมสร้างเซลล์ที่เรียกว่า induced pluripotent stem cell (เซลล์ iPS)[๑๑-๑๔] หลักการทั่วไปของการสร้างเซลล์ iPS คือ การตัดต่อยีนที่ควบคุมการสร้างปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription factor) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีนชนิดต่างๆ ในเซลล์ โดยการตัดต่อยีนที่ควบคุมการสร้างปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรม ๔ ชนิด คือ Oct-4 Sox-2 Klf-4 และ C-myc เข้าไปในเซลล์ที่แยกมาจากเนื้อเยื่อของผู้ป่วย จะทำให้เซลล์ของผู้ป่วยจะถูกเปลี่ยนคุณสมบัติกลายเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติคล้ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอมนุษย์ ทั้งในแง่การแสดงออกของยีน โปรตีน และความสามารถในการพัฒนาเป็นเซลล์ได้เกือบทุกชนิดในร่างกาย (pluripotency) เซลล์ iPS ที่ได้นี้จะมีลักษณะทางพันธุกรรม (รวมถึง HLA) เหมือนกับเซลล์ของผู้ป่วยทุกประการ จึงไม่มีปัญหาเรื่องการปฏิเสธอวัยวะภายหลังการปลูกถ่าย นอกจากนี้ในการทำเซลล์ iPS นั้น ใช้เพียงเซลล์ของผู้ป่วย (ส่วนใหญ่จากเนื้อเยื่อผิวหนัง) ซึ่งสามารถเก็บและเพิ่มจำนวนได้ง่ายภายนอกร่างกาย โดยไม่ต้องใช้เซลล์ไข่เหมือนการทำเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัด ด้วยเหตุนี้วิธีการดังกล่าวจึงทำได้ง่ายและใช้ต้นทุนน้อยกว่าการเทคนิคการโคลนเพื่อการบำบัดมาก รวมทั้งยังตัดปัญหาทางจริยธรรมออกไปด้วยเพราะไม่มีการนำเซลล์ไข่และตัวอ่อนมนุษย์มาใช้เหมือนการทำเทคนิคการโคลนเพื่อการรักษา

ปัจจุบันมีการนำเซลล์ iPS มาใช้ร่วมกับเทคนิคยีนบำบัด (การตัดต่อยีนปกติเข้าไปแทนที่ยีนที่ทำให้เกิดโรค) ในการรักษาหนูที่ป่วยเป็นโรค โลหิตจางจากภาวะเซลล์เม็ดเลือดรูปเคียว (sickle cell anemia)[๑๕] ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ใช้สร้างฮีโมโกลบิน โดยหนูและมนุษย์ที่ป่วยเป็นโรคนี้จะมีลักษณะของเม็ดเลือดผิดปกติ คือ เป็นรูปเคียวส่งผลให้เม็ดเลือดที่ผิดปกติดังกล่าวจับตัวกันเป็นก้อนและไปอุดตันเส้นเลือดต่างๆ ทั่วร่างกายส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต โดยทีมนักวิจัยได้นำเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) จากหางหนูที่เป็นโรคมาทำการเปลี่ยนให้เป็นเซลล์ iPS และนำ เซลล์ iPS ที่ได้มาทำการตัดต่อยีนโดยการนำยีนปกติ เข้าไปแทนที่ยีนที่ก่อโรค เมื่อทำการตัดต่อ

ยีนเสร็จเรียบร้อยแล้ว จึงนำเซลล์ iPS ที่ได้มากระตุ้นให้กลายเป็นเซลล์ต้นกำเนิดระบบโลหิต และปลูกถ่ายกลับเข้าไปในหนูตัวเดิมเพื่อรักษาโรคโลหิตจางจากภาวะเซลล์เม็ดเลือดรูปเคียว ภายหลังการปลูกถ่ายพบว่า หนูที่ป่วยเป็นโรคโลหิตจางจากภาวะเซลล์เม็ดเลือดรูปเคียวดังกล่าว มีอาการดีขึ้นมาก รวมทั้งพบการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ปกติแทนที่เม็ดเลือดรูปเคียวในเลือดของหนูทดลอง

การทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การใช้เซลล์ iPS ร่วมกับเทคนิคยีนบำบัด สามารถสร้างเนื้อเยื่อใหม่มาทดแทนเนื้อเยื่อเดิมที่ผิดปกติได้ โดยไม่มีปัญหาเรื่องการปฏิเสธอวัยวะภายหลังการปลูกถ่าย อย่างไรก็ตามการสร้างเซลล์ iPS ด้วยวิธีการดังกล่าวยังมีอุปสรรคหลายประการ อุปสรรคประการแรก คือ การนำยีนที่ควบคุมการสร้างปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรมเข้าเซลล์นั้นจำเป็นต้องใช้เชื้อไวรัสเป็นตัวนำ โดยเชื้อไวรัสดังกล่าวจะนำยีนเข้าไปแทรกตามบริเวณต่างๆ ของจีโนมในนิวเคลียสแบบสุ่ม ซึ่งการแทรกดังกล่าวอาจทำให้เกิดการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมนำไปสู่การเกิดมะเร็งได้ ด้วยเหตุนี้นักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มทั่วโลกจึงพยายามคิดค้นวิธีการที่จะนำปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรมเข้าเซลล์โดยที่ไม่ต้องใช้ไวรัส และการตัดต่อยีน โดยมีการนำปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรม ทั้ง ๔ ชนิดมาทำการเชื่อมกับสายโปรตีนสั้นๆ ที่ประกอบด้วยกรดแอมิโนชนิด arginine และพบว่าปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรมที่ได้รับการดัดแปลงดังกล่าวสามารถเคลื่อนตัวผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปเปลี่ยนคุณสมบัติของเซลล์ให้กลายเป็นเซลล์ iPS ได้[๑๖] อย่างไรก็ตามการสร้างเซลล์ iPS ด้วยวิธีการดังกล่าวใช้เวลานานกว่าวิธีการปกติที่ใช้ไวรัสถึง ๓ เท่าและมีจำนวนของเซลล์ iPS ที่เกิดขึ้นน้อยกว่าวิธีการปรกติถึง ๑๐ เท่า ด้วยสาเหตุนี้เทคนิคดังกล่าวจึงยังต้องการการปรับปรุงให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นก่อนที่จะนำไปใช้ในการรักษาจริงต่อไป อุปสรรคประการที่สอง คือ C-Myc ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรมที่ใช้ในการสร้างเซลล์ iPS นั้น เป็นยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งหลายชนิด เป็นเหตุให้เซลล์ iPS ที่ได้มีความเสี่ยงที่จะกลายพันธุ์เป็นเซลล์มะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายได้ ปัจจุบันปัญหานี้ได้รับการแก้ไขแล้ว โดยงานวิจัยหลายชิ้นบ่งชี้ว่า นักวิทยาศาสตร์สามารถสร้างเซลล์ iPS ได้โดยที่ไม่ต้องใช้ C-myc และพบว่าเซลล์ iPS ที่ได้จากวิธีดังกล่าวไม่มีการกลายพันธุ์เป็นเซลล์มะเร็งภายหลังการปลูกถ่าย[๑๗] อุปสรรคประการที่สาม เกิดขึ้นเนื่องจากการที่ยีนที่ควบคุมการสร้างปัจจัยที่ใช้ในการถอดรหัสพันธุกรรมที่ใส่เข้าไปเพื่อเปลี่ยนสภาพเซลล์ผู้ป่วยให้กลายเป็นเซลล์ iPS จะเข้าไปแทรกในจีโนมของเซลล์แบบสุ่ม[๑๘] ทำให้มีความเป็นไปได้สูงที่เซลล์ iPS ที่สร้างขึ้นจากเซลล์ผู้ป่วยคนเดียวกันอาจมีคุณสมบัติทางชีวภาพ โดยเฉพาะความสามารถในการเจริญพัฒนาเป็นเซลล์ชนิดต่างๆ แตกต่างกัน ด้วยเหตุนี้การคิดค้นวิธีการสำหรับคัดเลือกเซลล์ iPS ที่เหมาะสมในการพัฒนาเป็นเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ จึงมีความสำคัญ (ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพพอสำหรับการคัดเลือกดังกล่าว) จากข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้นบ่งชี้ว่า การนำเซลล์ iPS มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยนั้นยังต้องการการศึกษาปรับปรุงเพิ่มเติมอีกมากก่อนที่จะสามารถนำไปใช้จริงทางคลินิก

บทสรุป

จากข้อมูลทั้งหมดข้างต้น สามารถสรุปได้ว่า ความรู้และงานวิจัยเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดได้จุดประกายให้เกิดความหวังว่าจะสามารถนำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ ที่เกิดจากความเสื่อม และการตายของเซลล์เนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ได้ อย่างไรก็ตามการนำเซลล์ต้นกำเนิดชนิดต่างๆ ทั้งเซลล์ต้นกำเนิดจากเอ็มบริโอ, เซลล์ iPS และเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ใหญ่ มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยยังมีปัญหาและอุปสรรคอีกหลายประการ ดังนั้นการศึกษาวิจัยพื้นฐานเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิด ควบคู่ไปกับการทำวิจัยทางคลินิก จึงมีความจำเป็นอย่างมาก ก่อนที่จะสรุปได้แน่นอนว่า เซลล์ต้นกำเนิดสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคต่างๆ ดังกล่าวได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

๑. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981;292:154-6.

๒. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Becker RA, et al. Isolation of a primate embryonic stem cell line. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:7844-8.

๓. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-7.

๔. Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. Annu Rev Cell Dev Biol 2001;17:435-62.

๕. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol 2000;18:399-404.

๖. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. Nature 1996;380:64-6.

๗. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 1997; 385:810-3.

๘. Chung Y, Bishop CE, Treff NR, Walker SJ, Sandler VM, Becker S, et al. Reprogramming of human somatic cells using human and animal oocytes. Cloning Stem Cells 2009;11: 213-23.

๙. Rideout WM 3rd, Hochedlinger K, Kyba M, Daley GQ, Jaenisch R. Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. Cell 2002;109:17-27.

๑๐. Tabar V, Tomishima M, Panagiotakos G, Wakayama S, Menon J, Chan B, et al. Therapeutic cloning in individual parkinsonian mice. Nat Med 2008;14:379-81.

๑๑. Meissner A, Wernig M, Jaenisch R. Direct reprogramming of genetically unmodified fibroblasts into pluripotent stem cells. Nat Biotechnol 2007;25:1177-81.

๑๒. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131:861-72.

๑๓. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126:663-76.

๑๔. Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, et al. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. Nature 2007;448:318-24.

๑๕. Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. Science 2007; 318:1920-3.

๑๖. Kim D, Kim CH, Moon JI, Chung YG, Chang MY, Han BS, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. Cell Stem Cell 2009; 4:472-6.

๑๗. Aoi T, Yae K, Nakagawa M, Ichisaka T, Okita K, Takahashi K, et al. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. Science 2008;321:699-702.

๑๘. Varas F, Stadtfeld M, de Andres-Aguayo L, Maherali N, di Tullio A, Pantano L, et al. Fibroblast-derived induced pluripotent stem cells show no common retroviral vector insertions. Stem Cells 2009;27:300-6.

Abstract

Stem cells: Medical applications and issues of concern

Pakpoom Kheolamai

Division of Cell Biology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Medicine, Thammasat University

During the last decade, stem cells emerge as a potential alternative treatment for several degenerative diseases. Despite their ability to generate most specific cell types for cell replacement therapy and tissue engineering, the uses of embryonic stem cells, induced pluripotent stem (iPS) cells and adult stem cells in clinical applications are still limited. There are several problems that need to be addressed before stem cell treatment can be considered for practical applications. According to that, the carefully designed basic and clinical studies have to be performed to improve our understanding on basic biology and therapeutic potentials of stem cells, as well as the safety and long-term benefits of stem cell therapy.

Key words: Stem cell, Regenerative medicine, Therapeutic cloning